

L17 ANSWER 5 OF 11 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 2002:31264 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 136:90722

TITLE: Compositions containing ascorbic acid phosphate esters  
having improved storage stability

INVENTOR(S): Yamamoto, Mizuya; Hiratsuka, Susumu

PATENT ASSIGNEE(S): Lion Corporation, Japan

SOURCE: PCT Int. Appl., 20 pp.

CODEN: PIXXD2

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: Japanese

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

| PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|------------|------|------|-----------------|------|
|------------|------|------|-----------------|------|

|               |    |          |                |          |
|---------------|----|----------|----------------|----------|
| WO 2002002124 | A1 | 20020110 | WO 2001-JP2466 | 20010327 |
|---------------|----|----------|----------------|----------|

W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,  
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

|               |    |          |                |          |
|---------------|----|----------|----------------|----------|
| JP 2002020292 | A2 | 20020123 | JP 2000-199213 | 20000630 |
|---------------|----|----------|----------------|----------|

|                        |                |   |          |
|------------------------|----------------|---|----------|
| PRIORITY APPLN. INFO.: | JP 2000-199213 | A | 20000630 |
|------------------------|----------------|---|----------|

REFERENCE COUNT: 2 THERE ARE 2 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS  
RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

AB Disclosed are compns. containing ascorbic acid phosphate esters characterized  
by containing: (A) an ascorbic acid phosphate ester or its salt; (B) an  
anionic surfactant; and (C) one or more sugar alcs. selected from among  
monosaccharide alcs. having 4 or more carbon atoms, oligosaccharide alcs.  
and reducing starch syrups; having  $\leq 10$  % of calcium and aluminum  
ion sources, and showing a pH value of  $\geq 8$  after storing  
at 25° for 1 mo. A **toothpaste** containing L-ascorbic  
acid-2-phosphate magnesium salt 0.3, silica 15, propylene glycol 3.5,  
CM-cellulose 1.5, Bu paraben 0.1, sodium saccharin 0.2, fragrance 1,  
sodium laurylsulfate 1.5, TiO<sub>2</sub> 0.5, citric acid 0.1, 70 % sorbit solution 50,  
NaOH 0.3, and water q.s. to 100 % was formulated.

ST ascorbate phosphate compn surfactant sugar alc; **dentifrice**

ascorbate phosphate laurylsulfate sorbitol storage stability

IT 50-70-4, Sorbit, biological studies 87-99-0, Xylitol 151-21-3, Sodium  
laurylsulfate, biological studies 108910-78-7, L-Ascorbic acid,  
phosphate, magnesium salt **128808-26-4**, L-Ascorbic acid,  
phosphate, sodium salt

RL: COS (Cosmetic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)

(compns. containing ascorbic acid phosphate esters, anionic surfactants,  
and sugar alcs. having improved storage stability)

*Trans. Requested.*  
*4/28/05*

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-20292  
(P2002-20292A)

(43)公開日 平成14年1月23日(2002.1.23)

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup>           | 識別記号 | F I            | テーマコード*(参考) |
|------------------------------------|------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/661                     |      | A 6 1 K 31/661 | 4 C 0 7 6   |
| 7/00                               |      | 7/00           | E 4 C 0 8 3 |
| 7/16                               |      | 7/16           | 4 C 0 8 6   |
| 47/26                              |      | 47/26          |             |
| 47/36                              |      | 47/36          |             |
| 審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 9 頁) 最終頁に続く |      |                |             |

|          |                             |         |  |
|----------|-----------------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願2000-199213(P2000-199213) | (71)出願人 | 000006769<br>ライオン株式会社<br>東京都墨田区本所1丁目3番7号 |
| (22)出願日  | 平成12年6月30日(2000.6.30)       | (72)発明者 | 山本 瑞哉<br>東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内       |
|          |                             | (72)発明者 | 平塚 進<br>東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内        |
|          |                             | (74)代理人 | 100079304<br>弁理士 小島 隆司 (外1名)             |
|          |                             | 最終頁に続く  |  |

(54)【発明の名称】 アスコルビン酸リン酸エステル類含有組成物

(57)【要約】

【解決手段】 (A)アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩、(B)アニオン界面活性剤、(C)炭素数が4以上の単糖アルコール、オリゴ糖アルコール及び還元水飴類から選ばれる1種又は2種以上の糖アルコールを含有すると共に、カルシウム及びアルミニウムイオン源の含有量が組成物全体の10質量%未満であり、かつ25℃にて1ヶ月保存した後のpHが8.0以上であることを特徴とするアスコルビン酸リン酸エステル類含有組成物。

【効果】 本発明のアスコルビン酸リン酸エステル類含有組成物は、アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩が安定かつ活性な状態で配合されたものであり、長期保存後においてもその効果を有効に発揮する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩、(B) アニオン界面活性剤、(C) 炭素数が4以上の単糖アルコール、オリゴ糖アルコール及び還元水飴類から選ばれる1種又は2種以上の糖アルコールを含有すると共に、カルシウム及びアルミニウムイオン源の含有量が組成物全体の10質量%未満であり、かつ25℃にて1ヶ月保存した後のpHが8.0以上であることを特徴とするアスコルビン酸リン酸エステル類含有組成物。

【請求項2】 糖アルコールを組成物中の水分量に対し重量比として0.5以上の割合で含有する請求項1記載の組成物。

【請求項3】 口腔用である請求項1又は2記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アスコルビン酸リン酸エステル類を含有する口腔用、外皮用等の組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】アスコルビン酸リン酸エステル及びその塩は、生体中で種々の酵素活性発現に重要な役割を演じ、多様な生理活性を持つことが知られている。特に、プロリル及びリジリヒドロキシラーゼの補酵素として作用し、コラーゲン合成に必須であるとされている。また、近年、生体内に産生された過剰の活性酸素を消去し、生体組織を酸素傷害から守る抗酸化ビタミンとしても注目されており、多様な生理活性を持つことが知られている。

【0003】従来、アスコルビン酸リン酸エステル及びその塩を含有する組成物としては、化粧品(特開昭62-298508号、特開平3-63208号公報)、美白化粧品(特開昭63-243014号公報、特開平1-305009号、同3-133914号公報)、口腔用薬剤(特開昭62-96408号公報)、浴用剤(特開昭62-96410号公報)、口腔用組成物(特開平2-292210号、同2-292211号、同4-173727号公報)、皮膚外用剤(特開平3-34908号、同7-206632号、同8-133951号公報)など、数多くのものが提案されている。

【0004】しかしながら、アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩を各種組成物に配合した場合、カルシウムや金属、微生物、pHの影響等によって不安定になり、その結果、アスコルビン酸とリン酸に分解する問題が発生し、このため組成物を安定に保つことが要望された。

【0005】この問題を解決するため、酸化防止剤やキレート剤を配合したり、また水との接触を極力抑えるため、組成物を粉末状や顆粒状にする検討もなされてきた

(特開平7-252127号公報)。しかし、このようなアスコルビン酸リン酸エステル又はその塩を配合した組成物においては、ただ単にアスコルビン酸リン酸エステル類を安定に配合するだけでなく、その使用に際して、より高い生理活性を発現するように配合することが必要である。

【0006】このような点で、特にペースト状、液状、クリーム状のような使用性に優れた剤型を選択し、適度な起泡力と分散性を維持すると共に、これら製剤中でアスコルビン酸リン酸エステル又はその塩の構造を維持したまま、適用する生体等に吸収されることが望まれ、このような水を含む剤型において、アスコルビン酸リン酸エステル及びその塩を安定配合し、その効果を有効に発揮させる技術の開発が望まれる。

【0007】従って、本発明は、アスコルビン酸リン酸エステル及びその塩が安定かつ活性な状態で配合された組成物を提供することを目的とする。

## 【0008】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩を含有する組成物において、アニオン界面活性剤と、炭素数4以上の単糖アルコール、オリゴ糖アルコール、還元水飴類から選ばれる1種又は2種以上を配合すると共に、カルシウム及びアルミニウムイオン源の含有量の組成物全体の10%(質量百分率、以下同じ)未満に局限すること、更に、組成物を25℃にて1ヶ月保存した後のpHが8.0以上、特に好ましくは8.5~9.5となるように初期のpHを調整することにより、アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩を含有する組成物の経時安定性が向上し、長期保存した後もアスコルビン酸リン酸エステル又はその塩の残存率の低下が効果的に防止され、その効果を有効に発現させることを知見した。この場合、このアスコルビン酸リン酸エステル又はその塩を配合した組成物の多くは、その初期pHを8.0以上、特に8.5~9.5に調整しても、製造後室温付近の保存でも1ヶ月以内にpHが大きく変化し、pHが8.0より低くなる場合があり、このように25℃、1ヶ月保存後のpHが8.0より低くなった場合にはアスコルビン酸リン酸エステル及びその塩の安定配合が達成されないものであり、従って25℃で1ヶ月保存した後の組成物のpH値が、アスコルビン酸リン酸エステル及びその塩を安定かつ活性な状態で配合させるために重要であることを見出したものである。

【0009】以下、本発明につき更に詳しく説明する。本発明の組成物は、(A)アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩、(B)アニオン界面活性剤、(C)炭素数が4以上の単糖アルコール、オリゴ糖アルコール及び還元水飴類から選ばれる1種又は2種以上の糖アルコールを含有すると共に、カルシウム及びアルミニウムイオ

ン源の含有量が組成物全体の10質量%未満であり、かつ25℃にて1ヶ月保存した後のpHが8.0以上であることを特徴とする。

【0010】ここで、アスコルビン酸リン酸エステルは、アスコルビン酸の2, 3, 5, 6位のいずれかの水酸基の1個又は2個以上がリン酸、ポリリン酸等の化合物のエステルとなったものであり、例えばアスコルビン酸-2-リン酸エステル、アスコルビン酸-3-リン酸エステル、アスコルビン酸-6-リン酸エステル、アスコルビン酸-2-ポリリン酸エステル等が挙げられる。また、その塩類としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が挙げられる。これらの中では、特に口腔用として用いる場合、歯周疾患の予防・改善効果の点から、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩やナトリウム塩が好適に用いられる。

【0011】その配合量は、組成物全体の0.001~10%、特に0.01~5%とすることが好ましい。配合量が少なすぎると、その効果が十分に発揮されず、多すぎると使用感が低下する場合がある。

【0012】次に、アニオン界面活性剤は、適度な起泡力を付与したり、分散性を付与する等の目的で配合される。この場合、アニオン界面活性剤はその配合によりアスコルビン酸リン酸エステル又はその塩の安定性を低下させると言われてきたが、本発明においては、組成物の25℃、1ヶ月保存後のpHを8.0以上とすることにより、アニオン界面活性剤を配合しても、アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩の安定化配合に成功したものである。

【0013】ここで、アニオン界面活性剤としては、従来公知の各種のもの、例えば、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキル硫酸エステル塩、 $\alpha$ -スルホ脂肪酸エステル塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸塩、アルキル又はヒドロキシルアルキルエーテルカルボン酸塩、N-アシル化タウリン、N-アシル化グリシン、N-アシル化アスパラギン酸塩、N-アシル化ザルコシン、N-アシル化グルタミン酸塩、モノアルキルリン酸エステル塩、アルキルアミドエーテル硫酸エステル塩、アルキル(ポリ)グリセリルエーテルスルホン酸塩、アルキル(ポリ)グリセリルエーテルカルボン酸塩、二級アミド型N-アシルアミノ酸塩、酒石酸アルキルアミド、リンゴ酸アルキルアミド、クエン酸アルキルアミド、アルキル(ポリ)グリセリルスルホン酸塩、モノグリセリドコハク酸エステル塩等が挙げられるが、これらの中ではアルキル硫酸エステル塩が好ましい。

【0014】アニオン界面活性剤の配合量は、適宜選定されるが、組成物全体の0.1~10%、特に0.5~3%であることが好ましい。

【0015】本発明の組成物には、更に炭素数4以上の単糖アルコール、オリゴ糖アルコール、還元水飴類の1

種又は2種以上を配合する。炭素数が4個以上の単糖アルコールとしては、具体的にはエリスリトール、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、イジトール等である。オリゴ糖アルコールとしては、例えばマルチトール、ラクチトール、パラチニット、マルトトリイトール、イソマルトトリイトールが挙げられる。還元水飴類としては、例えば、低糖化還元水飴、高糖化還元水飴、還元麦芽糖水飴が挙げられる。これらは、1種のみでもよいし、2種以上を組み合わせ配合しても構わない。

【0016】これら糖アルコールの配合量は、組成物全体の1~80%、特に5~60%とすることができるが、組成物中に含まれる水分量に対して、重量比として0.5以上、より望ましくは0.5~2.0、更に望ましくは0.75~1.5となるような割合で配合することが好ましく、これによりアスコルビン酸リン酸エステル又はその塩の効果を更に有効に発揮させることができる。

【0017】なお、炭素数が3の単糖アルコールであるグリセリンには、このような効果はない。

【0018】本発明の組成物においては、カルシウムイオン源、アルミニウムイオン源、例えばリン酸水素カルシウム、第3リン酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム等のカルシウム含有化合物、水酸化アルミニウム等のアルミニウム含有化合物の含有量を組成物全体の10%未満、好ましくは1%以下、更に好ましくは0.1%以下とするものであり、特にこれらカルシウム含有化合物、アルミニウム含有化合物を配合しないことが好ましい。カルシウム含有化合物が多く存在すると、アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩がカルシウムと反応して不溶性のカルシウム塩を形成し、アルミニウム含有化合物が多く存在すると、アルミニウムによりアスコルビン酸リン酸エステル又はその塩の分解が促進されるが、カルシウム含有化合物、アルミニウム含有化合物の含有量を組成物全体の10%未満に局限することにより、これらの不都合を防止することができる。

【0019】本発明の組成物は、口腔用、外皮用等、種々の用途に使用でき、またその剤型は、種々選定されるが、ペースト状、液状、クリーム状等の剤型に調製することが好ましい。

【0020】本発明の組成物には、その用途、剤型等に応じて、上記成分に加え、公知の成分を配合することができる。例えば、口腔用組成物は、練歯磨、液状歯磨等の歯磨類、歯肉マッサージクリーム、局所塗布剤、洗口剤として調製されるが、歯磨類の場合は、研磨剤、粘結剤、甘味剤、香料、各種有効成分などを常用量で配合し得る。

【0021】この場合、研磨剤としては、シリカゲル、沈降性シリカ、アルミノシリケート、ジルコノシリケート(チタニウム結合性シリカ)等のシリカ系研磨剤が好

10

20

30

40

50

ましく、その他炭酸マグネシウム、ベントナイト、ポリメタクリル酸メチル等を配合することができる。

【0022】また、粘結剤としては、カラギーナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アロビレングリコール等のアルギン酸誘導体、キサンタンガム、ジェランガム、トランガム、カラヤガム等のガム類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー等の合成粘結剤、シリカゲル、ビーガム、ラボナイト等の無機粘結剤などの1種又は2種以上を配合し得る。

【0023】粘潤剤としては、上記糖アルコールが用いられるほか、必要に応じ、グリセリン、アロビレングリコール、ポリエチレングリコール等を配合し得、また、界面活性剤として、上記アニオン界面活性剤に加え、ラウリン酸デカグリセリル、ミリスチン酸ジエタノールアミド等の非イオン性界面活性剤、ベタイン系等の両性界面活性剤を配合し得る。

【0024】香料成分としては、メントール、アネトール、カルボン、オイゲノール、 $n$ -デシルアルコール、シトロネロール、 $\alpha$ -テルピネオール、シネオール、リナロール、エチルリナロール、ワニリン、チモール、ペパーミント油、スベアミント油、ウインターグリーン油、丁香油、ユーカリ油等の香料を単独で又は組み合わせて配合し得る。更に、サッカリンナトリウム、ペリラルチン、ソーマチン等の甘味剤を配合し得る。

【0025】また、本発明には、クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム等の陽イオン性殺菌剤、トリクロサン、ヒノキチオール、ピオゾール等のフェノール性化合物、デキトラーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、アミラーゼ、プロテアーゼ、溶菌酵素、SOD等の酵素、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウムなどのアルカリ金属モノフルオロフォスフェート、フッ化ナトリウム、フッ化第一錫などのフッ化物、トラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸、アラントイン、ジヒドロコレスタノール、グリチルリチン酸類、グリチルレチン酸、グリセロフォスフェート、クロロフィル、塩化ナトリウム、キシリトール、塩化亜鉛、水溶性無機リン酸化合物、ビタミンA、ビタミンB群、ビタミンE等のビタミン類及びそれらの誘導体等、公知の有効成分を1種又は2種以上配合することができる。

【0026】本発明の組成物は、25℃、1ヶ月保存後\*

\*のpHが8.0以上、好ましくは8.0~9.5、特に8.5~9.5となるように初期pHを調整する。ここで、初期pHではなく、1ヶ月保存後のpHとしたのは、多くの組成物の場合、室温付近でも製造後1ヶ月以内にpHが大きく変化し、その後安定化することから25℃、1ヶ月保存後のpHが重要であることを知見したからである。

【0027】この場合、pH変動は、配合成分により相違し、例えばシリカゲルを配合した場合は初期pHに対し25℃、1ヶ月保存後のpHが上昇し、沈降性シリカを配合した場合には逆にpHが低下する。従って、初期pHを調整して25℃、1ヶ月保存後のpHを上記所用のpHにするには、組成物の処方に応じ、初期pHを25℃、1ヶ月保存後の設定pHより低く又は高くなるように調整する。必要によっては、予備試験により初期pHと25℃、1ヶ月保存後のpHとの関係を調べておく手法を採用し得る。なお、pHの調整は、一般に使用されるpH調整剤を用いることができるが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを好適に使用することができ、また、水溶性のクエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等も好ましく用いることができる。

【0028】

【発明の効果】本発明のアスコルビン酸リン酸エステル類含有組成物は、アスコルビン酸リン酸エステル又はその塩が安定かつ活性な状態で配合されたものであり、長期保存後においてもその効果を有効に発揮する。

【0029】

【実施例】以下、実験例及び実施例と比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0030】[実験例] 下記に示す処方の歯磨剤を調製した。調整後1~3ヶ月の歯磨剤を使用し、1週間の使用テストを実施し、歯肉炎の改善効果を観察した。即ち、健康人10名が下記A、B歯磨剤を1週間使用し、その後2日間口腔清掃を中止して歯肉の状態を自己評価し、アンケートに記入した。なお、各歯磨剤使用の間は1週間以上あけた。また、アンケートでは、前歯部上下顎の歯肉を観察し、図1(A)~(C)を参考にして下記のように点数化した。結果を表1に示す。

0: 歯肉炎なし、図1(A)

1: 歯肉炎わずかにある、図1(B)

2: 歯肉炎あり、図1(C)

なお、図において、Xが歯牙、Yが歯肉で、Zが歯肉炎部分を示す。

|                            | 歯磨剤A | 歯磨剤B |
|----------------------------|------|------|
| L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.3% | 0.3% |
| 沈降性シリカ                     | 15%  | 15%  |
| アロビレングリコール                 | 3.5% | 3.5% |
| カルボキシメチルセルロース              | 1.5% | 1.5% |

(5)

特開2002-20292

| 7                | 8      |
|------------------|--------|
| パラオキシ安息香酸ブチル     | 0.1%   |
| サッカリンナトリウム       | 0.2%   |
| 香料               | 1%     |
| ラウリル硫酸ナトリウム      | 1.5%   |
| 二酸化チタン           | 0.5%   |
| クエン酸             | 0.1%   |
| 70%ソルビット液        | 50%    |
| 85%グリセリン         | 40%    |
| 水酸化ナトリウム         | 0.3%   |
| 精製水              | 残      |
| 計                | 100.0% |
| pH(初期)           | 8.93   |
| pH(25℃1ヶ月後)      | 8.58   |
| 糖アルコールの対水分量(重量比) | 0.76   |

【0031】

\* \* 【表1】

| 評価時点 |         | 試験開始時 |   |   | 試験歯磨10日使用後 |   |    | 口腔清掃停止2日後 |   |   |
|------|---------|-------|---|---|------------|---|----|-----------|---|---|
| 点数   |         | 2     | 1 | 0 | 2          | 1 | 0  | 2         | 1 | 0 |
| 人数   | 歯磨<br>A | 0     | 3 | 7 | 0          | 0 | 10 | 0         | 2 | 8 |
|      | 歯磨<br>B | 0     | 4 | 6 | 0          | 1 | 9  | 0         | 5 | 5 |

【0032】【実施例1～5、比較例1～4】下記の共通組成に表2の成分(シリカ、ソルビット又はグリセリン)を配合した歯磨剤を調製した。これらの歯磨剤の調製直後及び25℃で1ヶ月、6ヶ月、18ヶ月保存した後のpHを測定した。また、60℃恒温槽中に1ヶ月間※

※保存した後の保存品、40℃恒温槽中に6ヶ月間保存した後の保存品、及び25℃で18ヶ月保存した後の保存品のアスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩の残存率を測定した。結果を表2に示す。

【0033】

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| 共通組成                       |          |
| Ｌ-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.3%     |
| プロピレングリコール                 | 3.5      |
| カルボキシメチルセルロース              | 1.5      |
| パラオキシ安息香酸ブチル               | 0.1      |
| サッカリンナトリウム                 | 0.2      |
| 香料                         | 1        |
| ラウリル硫酸ナトリウム                | 1.5      |
| 二酸化チタン                     | 0.5      |
| クエン酸                       | 0.1      |
| 水酸化ナトリウム                   | (適量)約0.3 |
| シリカ                        | 表2       |
| ソルビット                      | 表2       |
| グリセリン                      | 表2       |
| 精製水                        | 残        |
| 計                          | 100.0%   |

【0034】

★ ★ 【表2】

| 項目                | 実施例   |       |       |       |       | 比較例   |       |       |       |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 1     | 2     | 3     | 4     |
| シリカ種              | A     | A     | B     | B     | B     | B     | A     | B     | B     |
| シリカ量              | 11%   | 11%   | 11%   | 11%   | 11%   | 21%   | 11%   | 16%   | 16%   |
| ソルビット<br>(70%)量   | 50%   | 45%   | 50%   | 45%   | 20%   | 40%   | 50%   | -     | 30%   |
| 糖アルコール<br>水分比     | 0.78  | 0.65  | 0.78  | 0.65  | 0.29  | 0.67  | 0.78  | 0     | 0.60  |
| ゲル化<br>(85%)量     | -     | -     | -     | -     | 20%   | -     | -     | 40%   | -     |
| 初期 pH             | 7.68  | 8.11  | 8.91  | 8.80  | 8.88  | 8.40  | 7.11  | 8.81  | 7.65  |
| 25℃1M後<br>pH      | 8.25  | 8.78  | 8.62  | 8.53  | 8.56  | 7.65  | 7.80  | 8.46  | 7.42  |
| 25℃6M後<br>pH      | 8.36  | 8.86  | 8.62  | 8.51  | 8.52  | 7.62  | 7.87  | 8.42  | 7.41  |
| 25℃18M<br>後<br>pH | 8.48  | 8.90  | 8.60  | 8.49  | 8.51  | 7.63  | 7.91  | 8.40  | 7.44  |
| 25℃18M<br>残存率     | 95.1% | 96.5% | 97.0% | 95.4% | 92.2% | 88.2% | 89.6% | 77.6% | 80.6% |
| 評価                | ○     | ○     | ○     | ○     | △     | ×     | ×     | ×     | ×     |

シリカ種A：シリカゲル

B：沈降性シリカ

## 【0035】

〔実施例6〕練歯磨

|                          |      |   |
|--------------------------|------|---|
| プロピレングリコール               | 5    | % |
| 70%ソルビット                 | 50   |   |
| カラギーナン                   | 1.2  |   |
| サッカリンナトリウム               | 0.2  |   |
| ラウリル硫酸ナトリウム              | 1.2  |   |
| パラオキシ安息香酸エチル             | 0.1  |   |
| アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.2  |   |
| クエン酸1水和物                 | 0.2  |   |
| ジルコノシリケート                | 18   |   |
| 無水ケイ酸（トクヤマ社製）            | 3    |   |
| 香料                       | 0.9  |   |
| 水酸化ナトリウム                 | 適量   |   |
| 精製水                      | 残    |   |
| 合 計                      | 100% |   |
| 初期pH                     | 9.28 |   |
| 25℃1M後pH                 | 8.80 |   |

## 【0036】

〔実施例7〕練歯磨

|                |     |   |
|----------------|-----|---|
| ポリエチレングリコール400 | 5   | % |
| 70%ソルビット       | 40  |   |
| キサンタンガム        | 1.1 |   |

11

|                         |      |
|-------------------------|------|
| キシリット                   | 10   |
| ラウリル硫酸ナトリウム             | 0.9  |
| ミリスチン酸ジエタノールアミド         | 0.9  |
| パルミチン酸                  | 0.5  |
| アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩 | 1    |
| クエン酸1水和物                | 0.5  |
| パラオキシ安息香酸エチル            | 0.1  |
| アルミノシリケート               | 20   |
| 香料                      | 1    |
| 精製水                     | 残    |
| 合 計                     | 100% |
| 初期pH                    | 8.71 |
| 25℃1M後pH                | 8.92 |

【0037】

【実施例8】練歯磨

|                       |      |   |
|-----------------------|------|---|
| プロピレングリコール400         | 4    | % |
| ソルビット液(60%)           | 40   |   |
| カルボキシメチルセルロース         | 2    |   |
| サッカリンナトリウム            | 0.15 |   |
| ラウリル硫酸ナトリウム           | 1    |   |
| ラウロイルサルコシンナトリウム       | 0.2  |   |
| 安息香酸ナトリウム             | 0.5  |   |
| トラネキサム酸               | 0.05 |   |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.05 |   |
| 酒石酸ナトリウム              | 0.02 |   |
| チタニウム結合性シリカ           | 20   |   |
| 火成性シリカ                | 1    |   |
| 香料                    | 1    |   |
| 水酸化ナトリウム              | 適量   |   |
| 精製水                   | 残    |   |
| 合 計                   | 100% |   |
| 初期pH                  | 9.05 |   |
| 25℃1M後pH              | 8.61 |   |

【0038】

【実施例9】練歯磨

|                         |      |   |
|-------------------------|------|---|
| プロピレングリコール              | 5    | % |
| ソルビット液(60%)             | 60   |   |
| アルギン酸ナトリウム              | 3    |   |
| サッカリンナトリウム              | 0.15 |   |
| ラウリル硫酸ナトリウム             | 1    |   |
| パラオキシ安息香酸ブチル            | 0.5  |   |
| トリクロサン                  | 0.1  |   |
| アスコロビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩 | 1    |   |
| トリポリリン酸ナトリウム            | 1    |   |
| ミリスチン酸ナトリウム             | 0.2  |   |
| シリカゲル                   | 20   |   |
| 香料                      | 1    |   |
| 水酸化ナトリウム                | 適量   |   |
| 精製水                     | 残    |   |
| 合 計                     | 100% |   |



13

|          |      |
|----------|------|
| 初期pH     | 7.91 |
| 25℃1M後pH | 8.58 |

【0039】

〔実施例10〕練歯磨

|                          |      |   |
|--------------------------|------|---|
| ポリアクリル酸ナトリウム             | 0.5  | % |
| キサンタンガム                  | 0.5  |   |
| プロピレングリコール               | 5    |   |
| 70%ソルビット液                | 50   |   |
| サッカリンナトリウム               | 0.1  |   |
| 安息香酸ナトリウム                | 0.3  |   |
| ラウリル硫酸ナトリウム              | 1.5  |   |
| トラネキサム酸                  | 0.1  |   |
| アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.5  |   |
| トリエタノールアミン               | 2.5  |   |
| 酒石酸                      | 2    |   |
| d1- $\alpha$ -トコフェロール    | 0.2  |   |
| オウバクエキス                  | 0.05 |   |
| フッ化ナトリウム                 | 0.2  |   |
| シリカゲル                    | 10   |   |
| 沈降性シリカ                   | 10   |   |
| 香料                       | 1    |   |
| 炭酸ナトリウム                  | 適量   |   |
| 精製水                      | 残    |   |

合 計

100%

|          |      |
|----------|------|
| 初期pH     | 8.71 |
| 25℃1M後pH | 8.68 |

【0040】

〔実施例11〕洗口剤

|                          |      |   |
|--------------------------|------|---|
| エタノール                    | 10   | % |
| グリセリン                    | 5    |   |
| ソルビット                    | 5    |   |
| マンニトール                   | 3    |   |
| マルチトール                   | 3    |   |
| ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油      | 1.0  |   |
| ラウリル硫酸ナトリウム              | 0.1  |   |
| アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.2  |   |
| 酢酸トコフェロール                | 0.05 |   |
| 香料                       | 0.3  |   |
| 精製水                      | 残    |   |

合 計

100%

|          |      |
|----------|------|
| 初期pH     | 8.44 |
| 25℃1M後pH | 8.49 |

【0041】

〔実施例12〕口腔用バスタ

|                   |     |   |
|-------------------|-----|---|
| セタノール             | 20  | % |
| スクワラン             | 5   |   |
| P. O. E(40)硬化ヒマシ油 | 0.1 |   |
| キシリトール            | 8   |   |
| ソルビタンモノオレイン酸エステル  | 1   |   |
| ラウリル硫酸ナトリウム       | 0.2 |   |

|                      |      |
|----------------------|------|
| 15                   | 16   |
| グリチルレチン酸             | 0.1  |
| サッカリンナトリウム           | 0.6  |
| アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム塩 | 0.3  |
| クエン酸                 | 0.5  |
| 無水ケイ酸                | 3    |
| 香料                   | 0.3  |
| 水酸化カリウム              | 適量   |
| 精製水                  | 残    |
| 合 計                  | 100% |
| 初期pH                 | 8.25 |
| 25℃1M後pH             | 8.38 |

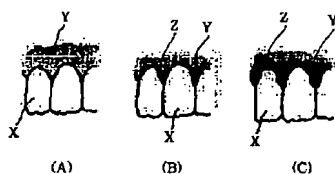
## 【図面の簡単な説明】

## \* 【符号の説明】

【図1】前歯部の歯肉の状態を説明するもので、(A)は歯肉炎のない状態、(B)は歯肉炎が若干ある状態、(C)は歯肉炎がかなり認められる状態である。

X 歯牙  
Y 歯肉  
\* Z 歯肉炎

【図1】




---

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマト' (参考)

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/02

Fターム(参考) 4C076 AA06 BB23 CC24 DD02 DD67Q

EE30Q FF63

4C083 AA112 AB032 AB172 AB242

AB282 AB472 AC022 AC122

AC131 AC132 AC242 AC302

AC432 AC482 AC622 AC792

AC812 AC862 AD042 AD092

AD211 AD272 AD302 AD352

AD532 AD641 AD642 AD662

BB05 CC41 DD22 EE33

4C086 AA01 AA02 DA34

L17 ANSWER 7 OF 11 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 2001:793406 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 135:348764  
TITLE: Dentifrices containing ascorbic acid derivatives and silica  
INVENTOR(S): Kazuno, Keiko; Morishima, Seiji  
PATENT ASSIGNEE(S): Lion Corp., Japan  
SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 11 pp.  
CODEN: JKXXAF  
DOCUMENT TYPE: Patent  
LANGUAGE: Japanese  
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
PATENT INFORMATION:

| PATENT NO.             | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|------------------------|------|----------|-----------------|----------|
| JP 2001302476          | A2   | 20011031 | JP 2000-115079  | 20000417 |
| PRIORITY APPLN. INFO.: |      |          | JP 2000-115079  | 20000417 |

AB Dentifrices for the prevention and treatment of periodontal diseases comprise (1) ascorbic acid or derivs. thereof and (2) silica with a sp. surface  $\leq 100$  m<sup>2</sup>/g or  $\geq 500$  m<sup>2</sup>/g. The invention composition has a pH  $\geq 8$  and is effective for the treatment and prevention of periodontal disease with a low dose of the ascorbates. A **toothpaste** (pH 9.27) contained silica (sp. surface 700 m<sup>2</sup>/g, average diameter 5  $\mu$ m) 25, sorbitol 20, glycerin 20, polyethylene glycol 4, Na CMC 1.1, Na lauryl sulfate 1.2, Na ascorbyl phosphate 0.2, flavors 0.8, pH modifiers q.s., and water balance to 100 %.

ST **dentifrice** ascorbate silica periodontal disease

IT 9000-07-1, Carrageenan 9003-01-4, Polyacrylic acid 9003-04-7, Sodium polyacrylate 9004-32-4, Sodium CMC 9005-32-7, Alginic acid 11138-66-2, Xanthan gum 108910-78-7, Magnesium ascorbyl phosphate **128808-26-4**, Sodium ascorbyl phosphate 144637-40-1  
RL: BUU (Biological use, unclassified); BIOL (Biological study); USES (Uses)  
(dentifrices containing ascorbic acid derivs. and silica)

*Morishima Keiko*  
4/28/05

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-302476  
(P2001-302476A)

(43)公開日 平成13年10月31日(2001. 10. 31)

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I     | テーマコード*(参考) |
|--------------------------|------|---------|-------------|
| A 6 1 K                  | 7/16 | A 6 1 K | 7/16        |
|                          | 7/18 |         | 7/18        |
|                          |      |         | 4 C 0 8 3   |

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 11 頁)

(21)出願番号 特願2000-115079(P2000-115079)

(22)出願日 平成12年4月17日(2000. 4. 17)

(71)出願人 000006769

ライオン株式会社  
東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72)発明者 数野 恵子

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72)発明者 森嶋 清二

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74)代理人 100079304

弁理士 小島 隆司 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 歯磨組成物

(57)【要約】

【解決手段】 アスコルビン酸又はアスコルビン酸誘導体から選ばれる1種又は2種以上の化合物を含有すると共に、BET法による比表面積が100m<sup>2</sup>/g以下又は500m<sup>2</sup>/g以上であるシリカを組成物全体の5質量%以上含有し、組成物全体のpHを8.0以上にしたことを特徴とする歯磨組成物。

【効果】 本発明の歯磨組成物は、上記特定のシリカ、更に好ましくは上記特定の粘結剤を使用し、かつ組成物のpHを8.0以上にすることにより、アスコルビン酸類を低用量含有した組成物においても歯周疾患の予防・治療に高い効果を有するものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスコルビン酸又はアスコルビン酸誘導体から選ばれる1種又は2種以上の化合物を含有すると共に、BET法による比表面積が $100\text{m}^2/\text{g}$ 以下又は $500\text{m}^2/\text{g}$ 以上であるシリカを組成物全体の5質量%以上含有し、組成物全体のpHを8.0以上にしたことを特徴とする歯磨組成物。

【請求項2】 カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、キサンタンガム、カラギーナン、アルギン酸又はそれらの塩類より選ばれる1種又は2種以上を配合した請求項1記載の歯磨組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アスコルビン酸又はアスコルビン酸誘導体による歯周疾患予防・治療効果を更に高めた歯磨組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】アスコルビン酸は、生体中で種々の酵素活性発現に重要な役割を演じ、多様な生理活性を持つことが知られている。特に、プロリン及びリジンヒドロキシラーゼの補酵素として作用し、コラーゲン合成に必須であるとされている。

【0003】また、近年、生体内に産生された過剰の活性酸素を消去し、生体組織を酸素傷害から守る抗酸化ビタミンとしても注目されており、多様な生理活性を持つことが知られている。このため、歯肉炎、歯周炎の予防・治療にも有用で、従来よりアスコルビン酸あるいはアスコルビン酸誘導体（以下、アスコルビン酸類という）を歯磨等の口腔用組成物に配合することが知られている。例えば、アスコルビン酸リン酸エステル類（特開昭62-96408号公報、同62-273910号公報）やアスコルビン酸硫酸エステル類（特開平3-294227号公報）、アスコルビン酸高級脂肪酸エステル類（特開平7-157417号公報）を口腔用組成物に配合することが記載されている。

【0004】しかしながら、これらアスコルビン酸誘導体の効果を発現させるに十分な量を組成物に配合すると、組成物の着色、変色等の問題が生じ、口腔用組成物に有効量を配合することは困難である。このため特開昭63-141921号公報、特開平2-292210号公報、同2-292211号公報、同4-173727号公報においては、着色、変色抑制剤の配合により、この問題を解決する手段が開示されている。

【0005】一方、組成物の着色等の問題を生じさせない低用量のアスコルビン酸類ではその生理活性が十分発現されず、このため特開平7-351563号公報では、特定の脂肪酸類を配合することにより、歯周疾患予防・治療効果を与える組成物を提案している。

【0006】しかしながら、アスコルビン酸類の着色、変色抑制の目的で、あるいは生理活性発現の目的で、種

々の添加物を配合することは、使用感の低下等を引き起こし、特定の添加剤を配合しないアスコルビン酸類含有口腔用組成物において、生理活性を十分に発現する手段の開発が望まれている。

【0007】本発明は、上記問題を解決すべくなされたもので、着色、変色等の問題を生じさせない低用量のアスコルビン酸類量であっても、歯周疾患の予防・治療効果が高い歯磨組成物を提供することを目的とする。

## 【0008】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため種々検討を重ねた結果、低用量のアスコルビン酸類を配合した歯磨組成物においても、BET法による比表面積が $100\text{m}^2/\text{g}$ 以下又は $500\text{m}^2/\text{g}$ 以上のシリカを配合し、かつ組成物全体のpHを8.0以上にすること、更に好ましくは、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、キサンタンガム、カラギーナン、アルギン酸又はそれらの塩類の1種又は2種以上を配合することにより優れた歯周疾患予防・治療効果が得られることを見出した。

【0009】なお、従来、特開平4-173727号公報において、着色等の改善のため、組成物のpHを7~9の範囲にすることは既に開示されているが、組成物のpHを8.0以上にすると共に、上記特定のシリカ、更には上記特定の粘結剤を配合した場合、低用量であってもアスコルビン酸類の生理活性が十分に発現することは示されていない。

【0010】以下、本発明について更に詳しく説明する。本発明の歯磨組成物は、有効成分としてアスコルビン酸又はアスコルビン酸誘導体を含有する。

【0011】ここで、本発明の歯磨組成物に配合されるアスコルビン酸誘導体としては、アスコルビン酸の2, 3, 5, 6位のいずれかの水酸基の1つ又は2つ以上がリン酸、ポリリン酸、硫酸その他製薬学上許容される化合物のエステルとなったものが使用できる。例えば、アスコルビン酸-2-リン酸エステル、アスコルビン酸-3-リン酸エステル、アスコルビン酸-6-リン酸エステル、アスコルビン酸-2-ポリリン酸エステル、アスコルビン酸-2-硫酸エステル、アスコルビン酸-2-パルミチン酸エステル、アスコルビン酸-6-パルミチン酸エステル、アスコルビン酸-2-ステアリン酸エステル、アスコルビン酸-6-ステアリン酸エステル、アスコルビン酸-2, 6-ジブチルエステル、アスコルビン酸-2, 6-ジパルミチン酸エステル等が挙げられ、また2-O-ガラクトピラノシルアスコルビン酸、3-O-ガラクトピラノシルアスコルビン酸、6-O-ガラクトピラノシルアスコルビン酸、2-O-グルコシルアスコルビン酸、3-O-グルコシルアスコルビン酸等の誘導体も好適に使用することができる。また、それらの塩類としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等が挙げられる。

【0012】これらのアスコルビン酸及びアスコルビン酸誘導体は1種を単独で又は2種以上を組み合わせることができるが、アスコルビン酸の2位又は3位の水酸基が置換された誘導体が好ましく用いられる。

【0013】また、その配合量は、着色等の問題から低用量、即ち組成物全体の1.5%（質量百分率、以下同様）以下で、特に0.001~1.0%が好ましい。

【0014】本発明においては、特定のシリカ及び好ましくは更に特定の粘結剤を配合することにより、上記アスコルビン酸類の歯周疾患予防・治療効果を効果的に発現できるものである。

【0015】ここで、特定のシリカとしては、BET法による比表面積が $100\text{m}^2/\text{g}$ 以下、好ましくは $1\sim 100\text{m}^2/\text{g}$ 、更に好ましくは $5\sim 100\text{m}^2/\text{g}$ 、及び $500\text{m}^2/\text{g}$ 以上、好ましくは $500\sim 850\text{m}^2/\text{g}$ 、更に好ましくは $500\sim 750\text{m}^2/\text{g}$ のものが挙げられ、これらの1種を単独で又は2種以上を組み合わせることができる。この場合、これらシリカの粒径は適宜選定されるが、平均粒径が $0.1\sim 100\mu\text{m}$ 、特に $1\sim 50\mu\text{m}$ のものが好適に用いられる。また、シリカとしては、火成性シリカ、沈殿シリカ等、上記比表面積を満足する限り、公知の製法で得られたものを使用することができ、またアルミノシリケート、ジルコノシリケート等、Al、Zr等を10%以下、特に1%以下の量で含んでいてもよい。このようなシリカとしては、市販品を用いることができる。

【0016】上記シリカの配合量は、アスコルビン酸類の効果を十分に発揮させる点から組成物全体の5%以上であり、より好ましくは5~30%、更に好ましくは5~20%であることが望ましい。

【0017】また、本発明に用いられる特定の粘結剤としては、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、キサンタンガム、カラギーナン、アルギン酸又はそれらの塩類が好ましく、これら粘結剤は1種又は2種以上を組み合わせることができる。カルボキシメチルセルロースの場合は特にエーテル化度が0.85以上のものが好適に使用できる。上記粘結剤の配合量は組成物全体の0.1~5%、特に0.5~3%とすることが好ましい。

【0018】本発明においては、組成物全体のpHを8.0以上、好ましくは8.0~11.0、更に好ましくは8.0~10にすることにより、上記アスコルビン酸類の効果を効率的に発現させることができる。この場合、pHが8.0未満であるとアスコルビン酸類の生理活性の発現が弱い。なお、pHが高すぎると、口腔粘膜への有害作用を生じるおそれがある。pHの調整は、一般に使用されるpH調整剤を用いることができるが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを好適に使用することができ、また、水溶性のクエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等も好ましく用いることができる。

【0019】本発明の歯磨組成物は、練歯磨、液状歯磨、粉歯磨等の歯磨の剤型とすることが可能である。この場合、本発明の歯磨組成物には、上述した成分以外にも通常の歯磨組成物に使用される各種基剤成分、例えば、研磨剤、粘稠剤、甘味剤、香料などを常用量で配合し得る。

【0020】研磨剤としては、上記シリカを使用することができるほか、リン酸水素カルシウム・2水和物、第3リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミニウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、第3リン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ベントナイト、ケイ酸ジルコニウム、ポリメタクリル酸メチル、その他の合成樹脂等の1種又は2種以上を本発明の効果を損なわない範囲で配合し得る。

【0021】また、粘結剤としては、上記粘結剤のほか、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体、アルギン酸プロピレングリコール等のアルギン酸誘導体、ジェランガム、トラガントガム、カラヤガム等のガム類、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー等の合成粘結剤、ビーガム、ラボナイト等の無機粘結剤などの1種又は2種以上を配合し得る。

【0022】保湿剤としては、グリセリン、ソルビット、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール等の多価アルコールの1種又は2種以上を配合し得る。

【0023】界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン性界面活性剤、ラウリン酸デカグリセリル、ミリスチン酸ジエタノールアミド等の非イオン性界面活性剤、ベタイン系等の両性界面活性剤を配合し得る。

【0024】香料成分としては、メントール、アネトール、カルボン、オイゲノール、n-デシルアルコール、シトロネロール、 $\alpha$ -テルピネオール、シネオール、リナロール、エチルリナロール、ワニリン、チモール、ペパーミント油、スベアミント油、ウインターグリーン油、丁字油、ユーカリ油等の香料を単独で又は組み合わせて配合し得る。更に、サッカリンナトリウム、ペリラルチン、ソーマチン等の甘味剤を配合し得る。

【0025】また、本発明には、クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム等の陽イオン性殺菌剤、トリクロサン、ヒノキチオール、ピオゾール等のフェノール性化合物、デキストラナーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、アミラーゼ、プロテアーゼ、溶菌酵素、SOD等の酵素、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウムなどのアルカリ金属モノフルオロフォスフェート、フッ化ナトリウム、フッ化第一錫などのフッ化物、トラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン

酸、アラントイン、ジヒドロコレステロール、グリチルリチン酸類、グリチルレチン酸、グリセロフォスフェート、クロロフィル、塩化ナトリウム、キシリトール、塩化亜鉛、水溶性無機リン酸化合物、ビタミンA、ビタミンB群、ビタミンE等のビタミン類及びそれらの誘導体等、公知の有効成分を1種又は2種以上配合することができる。

# 【0026】

【発明の効果】本発明の歯磨組成物は、上記特定のシリカ、更に好ましくは上記特定の粘結剤を使用し、かつ組成物のpHを8.0以上にすることにより、アスコルビン酸類を低用量含有した組成物においても歯周疾患の予防・治療に高い効果を有するものである。

# 【0027】

\*

装置：島津LC-10A高速液体クロマトグラフ

カラム：STR-ODS II

溶離液：20mM,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ・5mM, テトラブチルアンモニウム硫酸水

素塩：アセトニトリル(90:10)、pH3.0

カラム温度：40℃

検出器：UV254nm

## 試験歯磨剤

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| 水酸化アルミニウム             | 30.0%    |
| シリカ                   | 表1に示す配合量 |
| ソルビット                 | 25.0     |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム    | 1.0      |
| ショ糖モノパルミテート           | 1.0      |
| ラウリル硫酸ナトリウム           | 1.5      |
| サッカリンナトリウム            | 0.2      |
| エタノール                 | 0.1      |
| 安息香酸ナトリウム             | 0.1      |
| アスコルビン酸硫酸エステルジカリウム塩   | 0.05     |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.1      |
| リン酸2ナトリウム             | 適量       |
| クエン酸3ナトリウム            | 適量       |
| 香料                    | 1.0      |
| 水                     | 残        |
| 計                     | 100.0%   |
| pH                    | 表1に示すpH  |

# 【0029】

※ ※【表1】

\*【実施例】以下、実験例及び実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0028】[実験例1] シリアンハムスター(8週齢、雄性)の頬粘膜を摘出し、生理食塩水で十分洗浄した後、既知量の生理食塩水を満たした直径1.5cmのフランチ型拡散セルに装着した。下記に記載した練歯磨(試験歯磨剤)を調製し、生理食塩水で5倍に希釈後、装着した粘膜に3ml適用した。試料及び下層の生理食塩水は、35℃の水浴中、一定速度で攪拌し、30分後の下層に透過したアスコルビン酸類の総量を下記の条件でHPLCにより定量し、粘膜吸収量を求めた。結果を表1に示す。

|       | シリカ                         |              |            | pH   | 7-スクロビ'ン酸類<br>総吸収量(ng) |
|-------|-----------------------------|--------------|------------|------|------------------------|
|       | 比表面積<br>(m <sup>2</sup> /g) | 平均粒径<br>(μm) | 配合量<br>(%) |      |                        |
| 本発明例  | 10                          | 7.5          | 5.0        | 8.02 | 35.2±6.5               |
|       | 30                          | 10           | 5.0        | 8.07 | 31.2±7.7               |
|       | 650                         | 3.5          | 5.0        | 8.11 | 39.9±10.8              |
|       | 10                          | 7.5          | 10.0       | 8.02 | 42.8±12.1              |
|       | 650                         | 3.5          | 10.0       | 8.14 | 48.1±8.9               |
| 比較例 1 | 10                          | 7.5          | 1.0        | 8.08 | 12.4±3.6               |
|       | 30                          | 10           | 1.0        | 8.08 | 10.3±2.6               |
|       | 650                         | 3.5          | 1.0        | 8.12 | 14.4±5.2               |
|       | 10                          | 7.5          | 3.0        | 8.06 | 16.5±7.1               |
|       | 650                         | 3.5          | 3.0        | 8.08 | 17.5±3.4               |
| 比較例 2 | 150                         | 1.8          | 5.0        | 8.07 | 6.2±2.9                |
|       | 200                         | 2.5          | 5.0        | 8.12 | 5.9±1.2                |
|       | 200                         | 2.5          | 10.0       | 8.09 | 8.7±3.2                |
|       | 350                         | 5.2          | 5.0        | 8.06 | 8.9±2.6                |
|       | 450                         | 12           | 5.0        | 8.02 | 5.6±3.6                |
|       | 450                         | 12           | 10.0       | 8.08 | 3.8±2.1                |

【0030】[実験例2] 下記に記載した練歯磨(試験歯磨剤)を調製し、生理食塩水で5倍に希釈後、実験例\* した。結果を表2に示す。

#### 試験歯磨剤

|                      |       |
|----------------------|-------|
| 表2に示すシリカ             | 25.0% |
| ソルビット                | 25.0  |
| グリセリン                | 25.0  |
| ポリビニルピロリドン           | 1.0   |
| ラウロイルポリグリセリンエステル     | 1.0   |
| ポリオキシエチレン(60)        | 0.5   |
| ソルビタンモノラウレート         |       |
| サッカリンナトリウム           | 0.2   |
| パラオキシ安息香酸エチル         | 0.1   |
| クロルヘキシジン塩酸塩          | 0.1   |
| アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム塩 | 0.05  |
| リン酸2ナトリウム            | 適量    |
| 香料                   | 1.0   |
| 水                    | 残     |

計 100.0%  
pH 表2に示すpH

【0031】

※ ※【表2】

|      | シリカ                         |              | pH   | 7-スクロビ'ン酸類<br>総吸収量(ng) |
|------|-----------------------------|--------------|------|------------------------|
|      | 比表面積<br>(m <sup>2</sup> /g) | 平均粒径<br>(μm) |      |                        |
| 本発明例 | 10                          | 7.5          | 8.02 | 32.2±6.3               |
|      | 30                          | 10           | 8.05 | 30.4±2.6               |
|      | 50                          | 7            | 8.12 | 28.1±4.9               |
|      | 100                         | 18           | 8.07 | 27.9±5.6               |
|      | 500                         | 2.3          | 8.17 | 32.5±6.8               |
|      | 650                         | 3.5          | 8.16 | 31.2±3.5               |
|      | 700                         | 6.0          | 8.02 | 28.4±8.9               |
| 比較例  | 10                          | 7.5          | 6.89 | 14.5±3.2               |
|      | 30                          | 10           | 7.08 | 16.4±4.2               |
|      | 50                          | 7            | 7.12 | 15.8±3.1               |
|      | 100                         | 18           | 7.11 | 14.4±2.8               |
|      | 600                         | 3.2          | 7.08 | 17.2±2.8               |
|      | 700                         | 6.0          | 7.13 | 16.5±2.6               |

【0032】[実験例3] 下記組成に基づき調製した試験歯磨剤(pHは8.5付近に調整)を用い、実験例1★50と同様にハムスター頬粘膜に対する粘膜吸収性を比較した。結果及び組成の詳細を表3に示す。



## 試験歯磨剤

|  |        |
|--|--------|
| シリカ（比表面積30m <sup>2</sup> /g, 平均粒径18μm） | 10.0%  |
| 粘結剤                                    | 1.0    |
| ソルビット                                  | 45.0   |
| ラウリル硫酸ナトリウム                            | 1.0    |
| サッカリンナトリウム                             | 0.2    |
| アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩               | 0.2    |
| 香料                                     | 1.0    |
| pH調整剤                                  | 適量     |
| 水                                      | 残      |
| 計                                      | 100.0% |

【0033】

\* \* 【表3】

| 粘結剤                             | 粘膜吸収量     |
|---------------------------------|-----------|
| カルボキシメチルセルロースナトリウム(エーテル化度 1.05) | 82.5±10.2 |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム(エーテル化度 2.3)  | 88.2±8.9  |
| アルキン酸ナトリウム                      | 54.2±3.2  |
| キサンタンガム                         | 58.6±4.9  |
| カラギーナン                          | 77.1±6.7  |
| ポリアクリル酸ナトリウム                    | 60.9±7.1  |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム(エーテル化度 0.65) | 36.6±2.5  |
| メチルセルロース                        | 27.1±3.6  |
| グアラガム                           | 33.3±5.1  |
| アラビガム                           | 38.1±4.2  |
| ローカストビーンガム                      | 32.9±2.4  |

【0034】

## 【実験例4】ビーグル犬実験的歯肉炎抑制実験

## 本発明例

|   |        |
|---|--------|
| シリカ（比表面積30m <sup>2</sup> /g, 平均粒径7.5μm） | 8.0%   |
| シリカ（比表面積700m <sup>2</sup> /g, 平均粒径5μm）  | 10.0   |
| ソルビット                                   | 20.0   |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度1.50）      | 1.2    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                             | 1.5    |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩                   | 0.5    |
| 香料                                      | 1.0    |
| 精製水                                     | 残      |
| 計                                       | 100.0% |
| pH                                      | 8.61   |

【0035】上記組成のものを通常製造法により調製した。比較例として、上記処方において比表面積300m<sup>2</sup>/gのシリカを用い、粘結剤をメチルセルロースとし、pHは無調整（6.98）として調製した。また、基剤として本発明例及び比較例からアスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩を除いたものを調製した。

【0036】雄性のビーグル犬（各群4頭）の左右下顎P2～P4の計6歯を用いて試験を行った。即ち、対象歯牙をスクーリングした後、1日2回のブラッシングを※

※8週間続けることにより健康歯肉を確立した。その後、一切の口腔内清掃を中止することにより歯肉炎を誘発させ、同時に片顎には本発明例又は比較例の薬剤を、もう片顎には基剤を1日2回対象歯肉縁部に10分間適用し、その後水道水にて洗浄した。歯肉炎誘発後2週及び4週目に対象部位の歯肉炎指数を測定し、基剤に対する歯肉炎抑制率を算出した。結果を表4に示す。

【0037】

【表4】

11

12

| 投与薬剤 | 基剤に対する歯肉炎抑制率(%) |      |
|------|-----------------|------|
|      | 2週目             | 4週目  |
| 比較例  | 12.6            | 14.5 |
| 本発明例 | 43.3            | 51.3 |

【0038】表1～4に示した結果より、アスコルビン酸誘導体に特定のシリカ及び好ましくはエーテル化度0.85以上のカルボキシメチルセルロース、カラギーナン、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、ポリア\*  
 \*クリル酸ナトリウム等の特定の粘結剤を配合し、pHを8.0以上に調整することにより、アスコルビン酸類の効果を高めることが認められた。  
 【0039】以下、実施例を示す。

## 【実施例1】練歯磨

|  |        |
|--|--------|
| シリカ（比表面積約30m <sup>2</sup> /g, 平均粒径7.5μm） | 25.0%  |
| ソルビット                                    | 25.0   |
| プロピレングリコール                               | 3.0    |
| サッカリンナトリウム                               | 0.2    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                              | 1.5    |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度0.85）       | 1.0    |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩                    | 0.2    |
| エタノール                                    | 0.1    |
| 安息香酸ナトリウム                                | 0.1    |
| 香料                                       | 1.0    |
| pH調整剤                                    | 適量     |
| 水  | 残      |
| 計  | 100.0% |
| pH                                       | 8.54   |

【0040】

## 【実施例2】練歯磨

|   |        |
|---|--------|
| シリカ（比表面積約700m <sup>2</sup> /g, 平均粒径5μm） | 25.0%  |
| ソルビット                                   | 20.0   |
| グリセリン                                   | 20.0   |
| ポリエチレングリコール                             | 4.0    |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度1.05）      | 0.6    |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度2.80）      | 0.5    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                             | 1.2    |
| アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム                     | 0.2    |
| 香料                                      | 0.8    |
| pH調整剤                                   | 適量     |
| 水                                       | 残      |
| 計                                       | 100.0% |
| pH                                      | 9.27   |

【0041】

## 【実施例3】練歯磨

|   |       |
|---|-------|
| シリカ（比表面積約30m <sup>2</sup> /g, 平均粒径16μm） | 10.0% |
| シリカ（比表面積約700m <sup>2</sup> /g, 平均粒径8μm） | 8.0   |
| 酸化チタン                                   | 1.0   |
| ソルビット                                   | 20.0  |
| キサンタンガム                                 | 0.3   |
| ポリアクリル酸ナトリウム                            | 0.5   |

## 13

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| ショ糖モノパルミテート                    | 1.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                    | 1.5    |
| 2-O- $\alpha$ -グルコシル-L-アスコルビン酸 | 0.2    |
| クロルヘキシジン塩酸塩                    | 0.1    |
| パラオキシ安息香酸エチル                   | 0.1    |
| サッカリンナトリウム                     | 0.1    |
| 香料                             | 1.0    |
| pH調整剤                          | 適量     |
| 水                              | 残      |
| 計                              | 100.0% |
| pH                             | 8.65   |

## 【0042】

## 〔実施例4〕歯磨

|   |        |
|---|--------|
| 水酸化アルミニウム   | 45.0%  |
| シリカ（比表面積70~100m <sup>2</sup> /g,<br>平均粒径10 $\mu$ m） | 5.0    |
| ソルビット   | 25.0   |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度1.85）                  | 1.0    |
| ショ糖モノパルミテート   | 1.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム   | 1.5    |
| サッカリンナトリウム  | 0.2    |
| エタノール   | 0.1    |
| 安息香酸ナトリウム   | 0.1    |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩                               | 0.1    |
| アスコルビン酸パルミチン酸エステルナトリウム塩                             | 0.2    |
| トラネキサム酸   | 0.08   |
| 香料  | 1.0    |
| pH調整剤   | 適量     |
| 水   | 残      |
| 計   | 100.0% |
| pH  | 9.45   |

## 【0043】

## 〔実施例5〕歯磨

|  |       |
|--|-------|
| 沈降性シリカ（比表面積30~50m <sup>2</sup> /g,<br>平均粒径8 $\mu$ m） | 20.0% |
| ソルビット  | 25.0  |
| グリセリン  | 25.0  |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度1.05）                   | 0.7   |
| カラギーナン   | 0.5   |
| ラウリル硫酸ナトリウム  | 1.0   |
| ポリオキシエチレン（60モル）<br>ソルビタンモノラウレート                      | 0.2   |
| サッカリンナトリウム   | 0.2   |
| パラオキシ安息香酸エチル   | 0.1   |
| クロルヘキシジン塩酸塩  | 0.1   |
| アスコルビン酸リン酸エステル誘導体                                    | 0.3   |
| 香料   | 1.0   |
| pH調整剤  | 適量    |

15

| 水  | 残      |
|----|--------|
| 計  | 100.0% |
| pH | 8.82   |

【0044】

〔実施例6〕歯磨

| 炭酸カルシウム                                | 40.0%  |
|--|--------|
| シリカ（比表面積700m <sup>2</sup> /g, 平均粒径2μm） | 8.0    |
| ソルビット                                  | 25.0   |
| ラウリル硫酸ナトリウム                            | 1.5    |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度0.85）     | 0.6    |
| カラギーナン                                 | 0.5    |
| サッカリンナトリウム                             | 0.1    |
| モノフルオロリン酸ナトリウム                         | 0.5    |
| プロピレングリコール                             | 5.0    |
| アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム塩                   | 0.2    |
| グリチルレチン酸                               | 0.05   |
| 香料                                     | 1.0    |
| pH調整剤                                  | 適量     |
| 水                                      | 残      |
| 計                                      | 100.0% |
| pH                                     | 9.45   |

【0045】

〔実施例7〕歯磨

| シリカ（比表面積約630m <sup>2</sup> /g, 平均粒径3.5μm）    | 10.0%  |
|--|--------|
| シリカ（比表面積50~70m <sup>2</sup> /g,<br>平均粒径13μm） | 10.0   |
| キサントガム                                       | 0.5    |
| アルギン酸ナトリウム                                   | 0.3    |
| ソルビット  | 65.0   |
| ラウロイルサルコシンナトリウム                              | 0.3    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                                  | 1.0    |
| サッカリンナトリウム                                   | 0.2    |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩                        | 0.2    |
| 香料   | 1.0    |
| pH調整剤  | 適量     |
| 水  | 残      |
| 計  | 100.0% |
| pH   | 8.55   |

【0046】

40

〔実施例8〕歯磨

|   |       |
|---|-------|
| シリカ（比表面積10~40m <sup>2</sup> /g,<br>平均粒径8μm） | 13.0% |
| シリカ（比表面積約700m <sup>2</sup> /g, 平均粒径5μm）     | 8.0   |
| ソルビット                                       | 45.0  |
| グリセリン                                       | 18.0  |
| ラウリル硫酸ナトリウム                                 | 1.0   |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム<br>（エーテル化度1.05）          | 0.5   |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム                          | 0.4   |

## 17

(エーテル化度1.85)

|                      |        |
|----------------------|--------|
| サッカリンナトリウム           | 0.1    |
| ゼラチン                 | 0.2    |
| ラウリン酸ジエタノールアミド       | 1.0    |
| プロピレングリコール           | 2.0    |
| アスコルビン酸パルミチン酸エステル誘導体 | 0.05   |
| アスコルビン酸リン酸エステル誘導体    | 0.1    |
| 香料                   | 1.0    |
| pH調整剤                | 適量     |
| 水                    | 残      |
| 計                    | 100.0% |
| pH                   | 8.45   |

## 【0047】

[実施例9] 練歯磨

|   |        |
|---|--------|
| アルミノシリケート                                 | 10.0%  |
| ジルコノシリケート                                 | 10.0   |
| シリカ(比表面積約630m <sup>2</sup> /g, 平均粒径3.5μm) | 5.0    |
| 二酸化チタン                                    | 0.5    |
| キサントガム                                    | 0.8    |
| アルギン酸ナトリウム                                | 0.4    |
| ポリエチレングリコール400                            | 2.5    |
| 70%ソルビット液                                 | 35.0   |
| パラオキシ安息香酸メチル                              | 0.1    |
| モノフルオロリン酸ナトリウム                            | 0.73   |
| アスコルビン酸                                   | 0.04   |
| アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム塩                      | 0.15   |
| トリクロサン                                    | 0.3    |
| グリチルレチン酸                                  | 0.1    |
| ピロリン酸ナトリウム                                | 2.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                               | 1.5    |
| 香料  | 1.0    |
| pH調整剤                                     | 適量     |
| 水   | 残      |
| 計   | 100.0% |
| pH  | 9.17   |

## 【0048】

[実施例10] 練歯磨

|   |       |
|---|-------|
| リン酸水素カルシウム無水和物                          | 20.0% |
| リン酸水素カルシウム・2水和物                         | 20.0  |
| シリカ(比表面積約70m <sup>2</sup> /g, 平均粒径10μm) | 5.0   |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム                      | 0.4   |
| (エーテル化度1.0)                             |       |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム                      | 0.3   |
| (エーテル化度1.3)                             |       |
| プロピレングリコール                              | 3.0   |
| 70%ソルビット液                               | 25.0  |
| パラオキシ安息香酸メチル                            | 0.1   |
| 安息香酸ナトリウム                               | 0.2   |
| サッカリンナトリウム                              | 0.2   |
| モノフルオロリン酸ナトリウム                          | 0.6   |

19

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| フッ化ナトリウム              | 0.04   |
| トリポリリン酸ナトリウム          | 1.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム           | 0.8    |
| ラウロイルサルコシナトリウム        | 0.4    |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩 | 0.2    |
| 香料                    | 1.0    |
| pH調整剤                 | 適量     |
| 水                     | 残      |
| 計                     | 100.0% |
| pH                    | 8.58   |

【0049】

【実施例11】液状歯磨

|  |        |
|--|--------|
| 沈降性シリカ（比表面積70m <sup>2</sup> /g,<br>平均粒径10μm） | 18.0%  |
| アロピレングリコール                                   | 2.0    |
| 60%ソルビット液                                    | 20.0   |
| グリセリン  | 24.0   |
| ポリアクリル酸ナトリウム                                 | 0.1    |
| キサンタンガム                                      | 0.2    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                                  | 1.5    |
| ポリグリセリン脂肪酸エステル                               | 1.6    |
| パラオキシ安息香酸メチル                                 | 0.12   |
| パラオキシ安息香酸ブチル                                 | 0.01   |
| サッカリンナトリウム                                   | 0.1    |
| フッ化ナトリウム                                     | 0.5    |
| キシリトール                                       | 12.0   |
| アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩                        | 0.5    |
| 香料   | 1.0    |
| pH調整剤  | 適量     |
| 水  | 残      |
| 計  | 100.0% |
| pH   | 8.23   |

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C083 AB171 AB172 AB222 AB242  
 AB282 AB292 AB322 AB372  
 AB472 AC102 AC122 AC132  
 AC302 AC312 AC422 AC442  
 AC482 AC622 AC642 AC662  
 AC742 AC782 AC812 AC862  
 AD042 AD072 AD091 AD092  
 AD222 AD262 AD271 AD272  
 AD301 AD302 AD351 AD352  
 AD532 AD641 AD642 CC41  
 DD22 DD23 DD27 EE33